

Reinhold Kerbl, Karl Reiter, Lucas Wessel

Referenz Pädiatrie

Infektiologie > Hepatitis B

Mats Ingmar Fortmann

Hepatitis B

Ingmar Fortmann

Steckbrief

Die Hepatitis B gehört zu den weltweit häufigsten Infektionskrankheiten und wird durch das erst 1970 entdeckte Hepatitis-B-Virus (DNA-Virus) verursacht. Dieses kann parenteral, perinatal oder durch Geschlechtsverkehr übertragen werden. Typischerweise kommt es nach einer monatelangen Inkubationszeit zu einer milden oder ohne Symptome verlaufenden Hepatitis, auf die in 5% der Fälle eine asymptomatische Virusträgerschaft oder ein chronischer Verlauf der Infektion folgt. Als Komplikationen können dann Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom auftreten. Therapeutisch stehen Interferon-alpha und Nukleosid-/Nukleotidanaloga zur Verfügung. Eine Impfung mit einem Totimpfstoff wird risikobasiert direkt postnatal oder in Kombinationsimpfstoffen beginnend im Alter von 2 Monaten empfohlen.

Synonyme

- Hepatitis B
- HBV

Keywords

- Hepatitis B
- HBV
- Hepadnavirus
- Leberzirrhose
- Leberfibrose
- hepatozelluläres Karzinom
- Virushepatitis
- Milchglashepatozyten

Definition

Die Virushepatitis B gehört zu den weltweit häufigsten Infektionskrankheiten und wird durch das Hepatitis-B-Virus (DNA-Virus) verursacht. Zu unterscheiden sind:

- akute Hepatitis-B-Infektion: HBV-Infektion von <6 Monate Dauer (HBs-Ag- und/oder HBV-DNA-positiv)
- chronische Hepatitis-B-Infektion: HBV-Infektion von >6 Monate Dauer (HBs-Ag- und/oder HBV-DNA-positiv)
- ohne Zeichen einer Hepatitis = asymptomatische Trägerschaft

Epidemiologie

- jährlich ca. 780000 Todesfälle infolge von HBV-Infektionen weltweit (inkl. HBV-bedingter Leberzirrhose und Leberzellkarzinome) [1], [2]
- Reservoir: chronisch (HBs-Ag-positiv) und akut infizierte Menschen

Häufigkeit

- weltweit 2 Milliarden Menschen mit aktueller oder durchgemachter HBV-Infektion
- ca. 3% der Weltbevölkerung (ca. 240 Millionen) chronisch mit HBV infiziert [1], [2]
- regionale Unterschiede:
  - Prävalenz chronischer Infektionen zwischen 5–10% in Subsahara-Afrika und Ostasien und 1% in Westeuropa und Nordamerika
  - in Mitteleuropa 0,4–0,7% der Menschen HBs-Ag-Träger
  - in D Prävalenz von 0,3% bei 18- bis 79-Jährigen (akute oder chronische Infektionen (Anti-HBc- und HBs-Ag-positiv))

Altersgipfel

- in Industrieländern Altersgipfel bei jungen Erwachsenen (sexuelle Übertragung)

Geschlechtsverteilung

- keine Geschlechtswendigkeit

Prädisponierende Faktoren

- Risikogruppen:
  - Personen mit Migrationshintergrund HBs-Ag-Prävalenzen bis zu 3,6%
  - Personen, die Einrichtungen der Drogenhilfe aufsuchen mit HBV-Prävalenz zwischen 5% und 33%
  - Weitere Risikogruppen umfassen insbesondere Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), Sexarbeiter und Sexarbeiterinnen sowie medizinisches Personal.

Ätiologie und Pathogenese

- Erreger: Hepatitis-B-Virus (Hepadnavirus, DNA-Virus mit reverser Transkriptase)
- Übertragung:
  - Übertragung durch die Mutter vor (extrem selten) oder bei der Geburt (bis 95% bei HBe-Ag-positiver und 20–25% bei HBe-Ag-negativer Mutter)
  - Übertragung durch direkten Kontakt (v.a. Geschlechtsverkehr)
  - Übertragung durch Blutprodukte (Anfang 1970er-Jahre Testung aller Blutspender) oder Nadelstichverletzungen
- Das Virus kommt in höchster Konzentration im Blut vor; außerdem: Tränen, Speichel, Sperma, Vaginalsekret, Menstrualblut, Kolostrum.
- erhöhtes Risiko für medizinisches Personal, Drogensüchtige, bei Piercing, Patienten mit Malignomen oder nach Transplantation, Dialysepatienten, Heimkinder, Familienangehörige von HBs-Ag-Trägern, Bluttransfusionen, Reisende nach Asien
- Inkubationszeit: 45–180d (Durchschnitt 60–120d)
- Meldepflicht

Symptomatik

- Klinik:
  - bei Neugeborenen häufig subklinischer Verlauf, Hepato(spleno)megalie
  - bei symptomatischem Verlauf (⅓ der Fälle):

    - Prodromi (3–10d): Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Bauchschmerzen, Durchfall, Fieber und Gelenkschmerzen
    - Ikterus (ca. 4 Wochen): ggf. Juckreiz, dunkler Harn, helle Stühle, druckschmerzhafte Hepatomegalie und Polylymphadenopathie, seltener Splenomegalie
- Komplikationen:
  - chronische Hepatitis (10% bei Erwachsenen)
    - durch Nachweis von HBs-Ag >6 Monaten; dann HBV-DNA-positiv
    - Beachte: Serokonversion von HBe-Ag zu Anti-HBe belegt Heilung
  - Gianotti-Crosti-Syndrom (papulöse Akrodermatitis)
  - Zirrhose (5–20%), bei perinataler Infektion in bis zu 90% der Fälle
  - Leberzellkarzinom nach Jahrzehnten (Differenzierung durch Leberbiopsie)
  - fulminanate Hepatitis mit Leberversagen
  - Posthepatitissyndrom: Müdigkeit, Oberbauchschmerzen, Übelkeit
  - Koinfektion mit Hepatitis D (bei 5% aller chronisch mit HBV infizierten Menschen); bei Superinfektion durch Hepatitis D Risiko einer Chronifizierung oder eines schweren Verlaufs erhöht
- extrahepatische Manifestationen einer HBV-Infektion:
  - Panarteriitis nodosa
  - Glomerulonephritis
  - Polyneuropathie
  - Hauterscheinungen

> **Merke**
>
> ⅓ der HBV-Infektionen führen zu einem symptomatischen Verlauf der Erkrankung. In 5–10% dieser Fälle kommt es zu einer chronischen Hepatitis B mit erhöhtem Risiko für Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom!

Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- Meist wird eine entsprechende Diagnostik bei klinischen Zeichen einer Hepatitis eingeleitet (Ikterus, Bauchschmerzen, Übelkeit, Juckreiz).
- Im Vordergrund stehen serologische Verfahren, um zwischen akuter, chronischer, okkulter Infektion und stattgehabter Impfung zu unterscheiden.

Anamnese

- Impfstatus
- Risikoprofil: Beruf, (ungeschützte) sexuelle Kontakte, Drogenabusus, Transfusionen, Nadelstichverletzungen, Migrationshintergrund, Reiseanamnese, Möglichkeit einer perinatalen Infektion
- Neben Symptomen einer Hepatitis sollten Symptome der extrahepatischen Manifestationen bedacht werden:
  - Exantheme
  - Gelenkbeschwerden
  - Myalgien
  - neurologische/kardiale Symptome

Körperliche Untersuchung

- Hepatosplenomegalie mit Druckschmerz im rechten Oberbauch

- Ikterus, ggf. Sklerenikterus
- an extrahepatische Manifestationen denken (Haut, Gelenke, Niere, Herz, neurologische Untersuchung – Polyneuropathie)
- klinische Zeichen des akuten Leberversagens:
  - Bewusstseinsstörung (hepatische Enzephalopathie)
  - Ikterus
  - Gerinnungsstörung
  - Foetor hepaticus
- klinische Zeichen der Leberzirrhose:
  - Gerinnungsstörungen (z.B. Petechien)
  - Pruritus
  - Bauchumfangsvermehrung (Aszites)
  - Teleangiektasien
  - „Caput medusae"
  - Uhrglasnägel
  - Ödeme
  - höckrig/knotig und vergrößert tastbare Leber (bei fortgeschrittener Erkrankung Verkleinerung der Leber)

Labor

- Transaminasen, De-Ritis-Quotient (AST/ALT)
  - akute Hepatitis:
    - Quotient <1: unkomplizierte Hepatitis B
    - Quotient >1: fulminante/schwere Hepatitis
  - chronische Hepatitis: Quotient ≥1 (Transaminasen unterschiedlich erhöht)
- Transaminasen (GOT, GPT), γ-GT, AP, Bilirubin, LDH, GLDH, Albumin, CHE
- Ammoniak (eingeschränkte Entgiftungsfunktion, hepatische Enzephalopathie?)
- Gerinnung inkl. Quick, PTT, Fibrinogen
- Blutbild (Thrombopenie bei Splenomegalie?)
- Kreatinin, Natrium, Kalium (hepatorenales Syndrom)
- CRP
- Globuline erniedrigt (Immunsuppression und Infektanfälligkeit)
- bei V.a. Leberversagen: BGA mit Laktat und Glukose

> **Cave**
>
> Der Quickwert dient als Maß für die Syntheseleistung der Leber.

Mikrobiologie

Serologie

- Nachweis einer akuten HBV-Infektion:
  - serologisch: HBs-Ag und Anti-HBc-IgM
  - Virus-DNA (HBV-DNA)
  - Cave: Anti-HBc-IgM kann auch während eines entzündlichen Schubs einer chronischen Infektion erhöht sein!
- ausgeheilte Infektion:

    - Anti-HBc und Anti-HBs >10IE/l
    - Cave: Die Serokonversion von HBs-Ag zu Anti-HBs ist gleichbedeutend mit einer Ausheilung der Infektion. Das HBs-Ag ist also negativ.
- Nachweis einer chronischen Infektion: HBs-Ag-positiv >6 Monate ohne Serokonversion zu Anti-HBs und Anti-HBe
- stattgehabte Impfung: Anti-HBs positiv und Anti-HBc negativ
- okkulte Infektion: HBs-Ag negativ, Anti-HBs negativ, HBV-DNA positiv, Anti-HBc erhöht oder negativ
- Marker für Infektiosität: HBe-Ag und HBV-DNA (= Marker der aktiven Virusreplikation)
- Neugeboreneninfektion:
    - Screening der Schwangeren kurz vor der Geburt auf HBs-Ag
    - Kind: Virusnachweis (HBs-Ag, HBe-Ag, HBV-DNA), Antikörpernachweis (Anti-HBs-, Anti-HBc-, Anti-HBe-IgM-AK), Transaminasen ↑ und Gerinnungsstörungen
    - Cave: Chronifizierung in 90% der Fälle!!!
- Koinfektionen sollten serologisch abgeklärt werden (s. Kap. Differenzialdiagnosen): Hepatitis A, C, D und E

Bildgebende Diagnostik

Sonografie

- Beurteilung des fibrotischen Umbaus
- Suche nach Raumforderungen, Cholestase, Gallensteinen

Fibroscan/Leberelastografie

- zur bildgebenden Beurteilung der Leberzirrhose

Histologie, Zytologie und klinische Pathologie

Histologische Leberdiagnostik

- Leberbiopsie:
    - Ziel: Grading, Staging und Klärung der Ätiologie
    - indiziert bei unklaren serologischen Befunden
    - Cave: Abwägen von Nutzen, Risiko und Konsequenz, da hohes Blutungsrisiko bei Patienten/innen mit Leberzirrhose

Pathologie

- akute HBV:
    - Councilman-Körperchen (eosinophile Einzelzellnekrosen)
    - Kupffer-Zell-Proliferationen
    - Brückennekrosen
- chronische HBV:
    - lymphohistiozytäre Infiltrate periportal
    - Mottenfraßnekrosen periportal
    - Milchglashepatozyten
    - fibröser Umbau der Leber

Differenzialdiagnosen

- DD der akuten Hepatitis (Tab. 64.1)
- Intoxikationen (Medikamente, Alkohol, Gifte)
- Morbus Wilson
- Hämochromatose

- Alpha-1-Antitrypsinmangel
- Autoimmunhepatitis

Tab. 64.1 Differenzialdiagnosen der Virushepatitis.

Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Krankheitsbild (häufig, gelegentlich, selten)	wesentliche diagnostisch richtungsweisende Anamnese, Untersuchung und/ oder Befunde	Sicherung der Diagnose
Hepatitis A	557 Fälle im Jahr 2020 in D	typische Reisehepatitis, meist folgenlose Ausheilung	Anti-HAV-IgM: akute Infektion; Anti-HAV-IgG: Z.n. Infektion oder Impfung
Hepatitis B	240 Mio. Menschen mit chron. HBV weltweit in Europa 0,4–0,7% HBs-Ag-positiv	⅔ aller Infektionen sexuell übertragen; ⅓ perinatal oder parenteral (z.B. durch Nadelstichverletzungen, i.v.-Drogenabusus oder Blutprodukte)	akute Infektion: HBs-Ag und Anti-HBc-IgM erhöht, Virus-DNA per PCR im Blut
Hepatitis C	185 Mio. Menschen weltweit infiziert in D 0,4% HCV-positiv (in Risikogruppen deutlich mehr)	meist durch i.v.-Drogenabusus übertragen; bis zu 85% chronifizierend	Anti-HCV-AK im Serum HCV-RNA per PCR im Blut
Hepatitis D	5% der chronisch mit HBV infizierten	nur als Koinfektion mit HBV	Anti-HDV-AK im Serum HDV-RNA per PCR im Blut
Hepatitis E	16,8% Durchseuchung in D (Anti-HEV-AK) aber selten symptomatischer Verlauf	unvollständig gegartes Schweine-/Wildfleisch bzw. verunreinigtes Trinkwasser	Anti-HEV-IgM oder RNA per PCR aus Stuhl
EBV	sehr hohe Durchseuchung in der Allgemeinbevölkerung	infektiöse Mononukleose: fieberhafter Angina tonsillaris mit zervikaler LK-Schwellung, HSM, Fatigue	Blutausstrich: Pfeiffer-Zellen; EBV-IgM-AK = frische Infektion
CMV	selten Hepatitis bei hoher Durchseuchung in Allgemeinbevölkerung (>90% asymptomatisch)	bei Neugeborenen oder Menschen mit Immunsuppression; Cave: Pneumonie, Retinitis	Blutausstrich: Eulenaugenzellen; Anti-CMV-AK (IgM und IgG)
HSV	neonatale Infektion in 85% perinatal (5% prä- und 10% postnatal)	neonatale HSV-Infektion oder bei disseminierter Infektion bei Immunsuppression	typische bläschenförmige Effloreszenzen; HSV-PCR aus Blut und Liquor
VZV	als seltene Komplikation einer VZV-Infektion	Hauteffloreszenzen bei Windpocken	klinisch; VZV-PCR aus Blut, Fruchtwasser, Bläscheninhalt, Gewebe etc.

Therapie

Therapeutisches Vorgehen

Akute HBV-Infektion

- meistens spontane Ausheilung und keine Notwendigkeit einer antiviralen Therapie
- fulminante Hepatitis: Einsatz von Nukleosid-/Nukleotidanaloga und Überweisung an Zentrum für Lebertransplantation
- symptomatischer milder Verlauf: Monitoring der Serokonversion
  - Die Serokonversion von HBs-Ag zu Anti-HBs markiert die Ausheilung der Infektion.
  - wenn HBs-Ag UND Anti-HBs nach 6 Monaten negativ → Bestimmung der HBV-DNA → bei positivem Befund → okkulte Infektion

Chronische HBV-Infektion

- gründliche Abwägung von Indikation und Kontraindikationen

- Interferon-α2b 5 MU/m^2 KOF 3× wöchentlich für eine Dauer von bis zu 6 Monaten
- Virustatika (Nukleosidanaloga, z.B. Lamivudin, Adefovir)
- evtl. Lebertransplantation in foudroyanten Fällen oder bei Zirrhose

Asymptomatische HBV-Trägerschaft

- regelmäßige Kontrollen der Virämie:
  - inaktiv: HBV-DNA und HBe-Ag negativ
  - niedrigvirämisch: HBe-Ag negativ und HBV-DNA <2000IE/ml
  - hochvirämisch: HBe-Ag positiv und HBV-DNA >2000IE/ml

Konservative Therapie

- Verlaufskontrollen der serologischen Marker in regelmäßigen Zeitabständen, z.B. alle 3 oder 6 Monate

Pharmakotherapie

- Interferon-α2b 5 MU/m^2 KOF 3× wöchentlich für eine Dauer von bis zu 6 Monaten
- Virustatika (Nukleosidanaloga, z.B. Lamivudin, Adefovir)

Operative Therapie

- ggf. Überweisung/Verlegung an ein Zentrum zur Lebertransplantation bei fulminanter Hepatitis

Nachsorge

- Verlaufskontrollen der serologischen Marker und Hepatitismarker in regelmäßigen Zeitabständen, z.B. alle 3 oder 6 Monate

Verlauf und Prognose

- meistens Ausheilung der akuten Hepatitis B
- Chronizitätsrate bei Säuglingen bis 90%, bei Kleinkindern 40–60%, Vorschulkindern 20–40%, Schulkindern je nach Alter 5 (bis 10%)
  - Serokonversion von HBe-Ag zu Anti-HBe möglich, unter Interferontherapie in 20–30% der Fälle
  - selten Viruselimination (Anti-HBs), unter Interferontherapie bis 10%

Prävention

- aktive Schutzimpfung mit Totimpfstoff:
  - direkt postnatal bei HBs-Ag-positiver Mutter oder unbekanntem Befund
  - im Rahmen der Grundimmunisierung beginnend mit 2 Monaten (dann 4 und 11 Monate; keine routinemäßige Auffrischimpfung)
- passive Immunisierung ungeimpfter Kinder nach engem Kontakt mit Hepatitis-B-Immunglobulin 0,05–0,5ml/kg KG i.m.
- Neugeborene von HBs-Ag-positiven (oder HBs-Ag-unbekannten) Müttern:
  - ggf. bereits antivirale Therapie in der Schwangerschaft abhängig von Viruslast
  - Simultanimpfung (aktiv und passiv) bei HBs-Ag-positiver Mutter und im Anschluss Vervollständigung der aktiven Grundimmunisierung
    - Reifgeborene: 2 weitere Impfungen (insgesamt 3)
    - Frühgeborene: 3 weitere Impfungen (insgesamt 4)
- aktive Impfung innerhalb von 12h, wenn HBs-Ag-Status der Mutter unklar, Nachholen der passiven Impfung, wenn - positiver HBs-Ag-Befund innerhalb von 7d erhoben wird

Besonderheiten bei bestimmten Personengruppen

Besonderheiten bei Schwangeren

- serologische Testung auf HBs-Ag bei allen Schwangeren
- WHO empfiehlt antivirale Therapie bei Viruslast >200000IE/ml

Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen

- bei perinatal erworbener HBV-Infektion hohes Risiko für Chronifizierung
- Abnahme der Chronifizierungsrate mit steigendem Alter

Literatur

Quellenangaben

- [1] Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. DGPI Handbuch: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. 7. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2018
- [2] Robert-Koch-Institut. Hepatitis B und D: RKI-Ratgeber (20.05.2016). Im Internet: www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisB.html; Stand: 12.06.2023

Wichtige Internetadressen

- www.rki.de

Quelle:

Fortmann M. Hepatitis B. In: Kerbl R, Reiter K, Wessel L, Hrsg. Referenz Pädiatrie. Version 1.0. Stuttgart: Thieme; 2024.

Shortlink: https://eref.thieme.de/11N3LPM2